

DOKTORI (PH. D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**ÚJ PEPTID TÍPUSÚ TRIPODÁLIS LIGANDUMOK ÉS
FÉMKOMPLEXEIK: SZINTÉZIS, OLDATEGYENSÚLY ÉS
SZERKEZETVIZSGÁLAT, KATALITIKUS ALKALMAZÁSOK**

*NEW PEPTIDE TYPE TRIPODAL LIGANDS AND THEIR METAL COMPLEXES:
SYNTHESIS, THERMODYNAMIC AND STRUCTURAL STUDY, APPLICATION IN
CATALYTIC FUNCTION*

DANCS ÁGNES

Témavezetők:

DR. GAJDA TAMÁS
egyetemi tanár

DR. FLORENCE DUMARÇAY
Maître de Conférences HDR

DR. KATALIN SELMECZI
Maître de Conférences



KÉMIA DOKTORI ISKOLA
Szegedi Tudományegyetem
Természettudományi és Informatikai Kar
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék



ECOLE DOCTORALE SESAMES
Université de Lorraine
Laboratoire SRSMC UMR 7565

Szeged, 2017

I. BEVEZETÉS

Napjainkban a modern bioszervetlen kémiai kutatások egyik fontos irányvonala az ún. mesterséges enzimek kifejlesztése. Ezen kisméretű molekulák hatékonyan képesek utánozni az enzimek kivételes katalitikus hatékonyságát, lehetővé téve ezen biomolekulák helyettesítését számos ipari folyamatban. Másrészről, ezek az enzim-mimetikus vizsgálatok közelebb vihetnek a natív biomolekulák működési mechanizmusának megismeréséhez.

Az átmenetifém-tartalmú komplexek ideálisak lehetnek a metalloenzimek szerkezeti és funkcionális modellezésére. Ennek a stratégiának az egyik ága az enzimek aktív centrumát alkotó aminosav-szekvenciák vizsgálata; a különböző hosszúságú modellpeptidek átmenetifém ionokkal való kölcsönhatásának tanulmányozása. Az ilyen típusú vizsgálatok fontos információkat szolgáltathatnak az aktív centrumban található aminosavak jelentőségéről a központi fémion megkötésében, az enzimatis folyamat szabályzásában pl. szubsztrátkötés, -aktiválás vagy sav-bázis katalitikus funkciók révén. A lineáris peptidek azonban csak korlátozottan használhatók a natív enzim aktív centrumának térbeli „leképezésére”, mivel nem rendelkeznek a feltekeredett polipeptidlánc által biztosított, jól meghatározott térszerkezettel. Emiatt fémkomplexeik stabilitása - az aktív centrum-szerű koordinációnak megfelelő szerkezetben - viszonylag alacsony, s ez megakadályozza a hatékony katalitikus aktivitás kialakulását.

A lineáris peptidek fémkötő képességének egyik fejlesztési lehetősége a tripodális ligandumokkal való összekapcsolás. A tripodális, azaz „háromlábú” vegyületek egy rögzített szerkezetű állványzatot biztosíthatnak a koordinálódni képes aminosavcsoportok számára, olyan fémkötő helyet alakítva ki, melyhez a fémionok nagy stabilitással koordinálódhatnak. A tripodális szerkezet lehetőséget adhat különleges, az enzimatis aktivitásban fontos szerepet játszó torzult geometriák stabilizálására. Emellett a ligandumok célzott módosításával további, a katalitikus aktivitás szempontjából előnyös funkciók építhetők be, mint pl. szubsztrátkötő vagy alloszterikus fémkötő hely. Mindezen lehetőségek figyelembevételével olyan tripodális peptideket tervezhetünk, melyek immár megfelelő stabilitású és szerkezetű fémkomplexekeket alakíthatnak ki, eleget téve a

hatékony enzimutánzó komplexekkel szemben támasztott alapkövetelményeknek.

II. CÉLKITŰZÉSEK

A doktori munka keretében célul tűztük ki új, eddig még nem vizsgált, peptid típusú tripodális ligandumok előállítását, réz(II) és cink(II) ionokkal alkotott komplexek oldategyensúlyi és szerkezetvizsgálatát, illetve ezen fémkomplexek, mint potenciális enzimutánzó katalizátorok tesztelését többféle redoxi- és hidrolitikus reakcióban. Mivel a natív metalloenzimek aktív centrumában a központi fémion koordinációja döntő többségben hisztidin oldalláncok részvételével történik, ezért hisztidin aminosavakkal funkcionális tripodális ligandumok előállítását céloztuk meg. A munka során, egyenlő hangsúlyt fektetve mind a koordinációs sajátságok, mint az enzimutánzó aktivitással kapcsolatos összefüggések feltárására, a következő célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

(1) A tripodális állványzatnak a fémkomplexek termodinamikai stabilitására gyakorolt hatásának tanulmányozása.

(2) A tripodális rész, illetve az aminosav rész hatásának vizsgálata a képződő fémkomplexek szerkezetére, tekintettel a geometriára, koordinációs számra és a kiemelt stabilitású kötőmódokra.

(3) Az N- és C-terminális hisztidint tartalmazó ligandumok koordinációs sajátságainak összehasonlítása, illetve az aszimmetrikus funkcionális hatásának tanulmányozása a komplexképződésre.

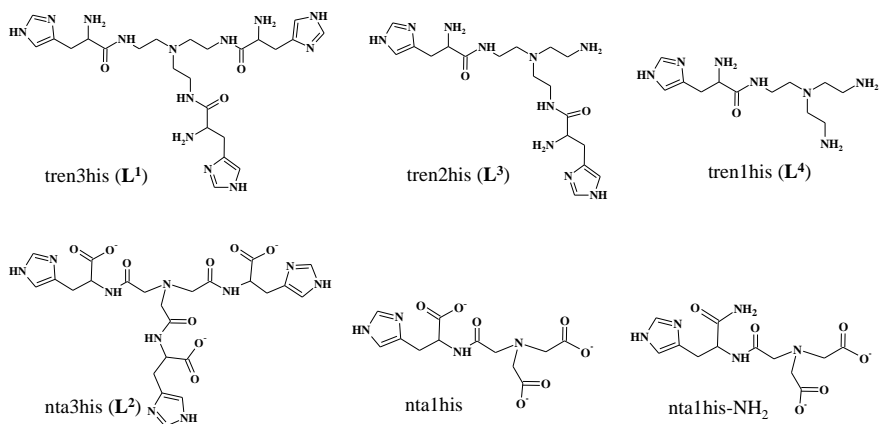
(4) A képződő fémkomplexek tesztelése egyszerű enzimikus modellreakciókban, mint például a pirokatechin oxidáz aktivitás, vagy a szuperoxid dizmutáció.

(5) Összefüggések feltárása a tapasztalt enzimutánzó aktivitás és a fémkomplexek szerkezeti jellemzői között. A hasonló katalitikus aktivitást mutató lineáris peptid-fémkomplexekkel történő összehasonlítás, mely fontos lépés lehet a jövőben új, hatékonyabb enzim-mimetikus fémkomplexek fejlesztésében.

III. ALKALMAZOTT TECHNIKÁK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A ligandumok szintézise

A dolgozatban tárgyalt összes ligandum előállítása és tisztítása a Szegedi Tudományegyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék preparatív laboratóriumában történt. Az nta1his és nta1his-NH₂ ligandumok előállítására az Fmoc-stratégiájú szilárdfázisú peptidszintézis módszerét alkalmaztuk, az összes többi ligandum szintézise oldatfázisú peptidkapcsolással történt. Az előállított ligandumok elnevezése és sematikus szerkezete az 1. ábrán látható.



1. ábra. A dolgozatban tárgyalt ligandumok jelölése és sematikus szerkezete.

Oldategyensúlyi vizsgálatok

A ligandumok (de)protonálódási viszonyainak feltérképezésére, és a fémionok jelenlétében képződő komplexek stabilitási állandóinak meghatározására *pH potenciometriás módszert* alkalmaztunk. Titrálásainkat minden esetben vizes közegben, 0.1 M NaCl-os ionerősség mellett, 25 °C-on végeztük, különböző fém-ligandum arányok mellett. A titrálások kiértékelését a SUPERQUAD és a PSEQUAD programokkal végeztük.

Spektroszkópiás vizsgálatok

A fémkomplexek oldatbeli szerkezetének felderítéséhez számos spektroszkópiás módszert használtunk fel. A réz(II) komplexek donorcsoportjainak, illetve a jellemző koordinációs módok azonosítására *UV-látható (UV-Vis)* és *cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópiás* méréseket végeztünk. A pH-függő spektrumsorozatok és a pH potenciometriás titrálások együttes kiértékelésével az egyes részecskék egyedi moláris UV-Vis és CD spektrumait is megkaptuk, elősegítve a spektrális változások azonosítását. A nitrogéntartalmú donorumok számának megállapításában, a geometriával kapcsolatos változások követésében és a dimerizációs folyamatok tanulmányozásában, illetve néhány esetben komplex-stabilitási állandók meghatározásában az *elektronspin rezonancia (ESR) spektroszkópia* vált nagy hasznunkra. A felsorolt spektroszkópiás módszereket – a fém-ligandum biner komplexek szerkezetének jellemzése mellett – szubsztrátkötéssel kapcsolatos vizsgálatainkban is alkalmaztuk.

A cink(II) tartalmú komplexek szerkezetének tanulmányozásában a *mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópia* alkalmazása volt a meghatározó. A koordinálódó donorcsoportok azonosítását, hasonlóképpen a ligandumok deprotonálódó csoportjainak meghatározásához, a pH-függő ^1H NMR spektrumok felvétele tette lehetővé. Kihasználtuk a kétdimenziós NMR technikák (^1H - ^1H COSY - correlation spectroscopy, ^1H - ^1H TOCSY - total correlation spectroscopy, ^1H - ^1H ROESY - rotating-frame Overhauser spectroscopy) nyújtotta lehetőségeket néhány speciális szerkezet igazolására. Egy másik speciális technika, a DOSY (diffusion-ordered spectroscopy) módszer segítségével pedig érdekes, fémion indukált oligomerizációs folyamatokra sikerült fényt deríteni.

Az oldatban képződő, különböző fém-ligandum arányú fémkomplexek kimutatására *tömegspektrometriás (MS)* méréseket végeztünk. A ligandumok és az egymagvú komplexek rendszerint ESI (electrospray ionization) tömegspektrometriás módszerrel (is) kimutathatók voltak; a többmagvú rendszerek igazolásához MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight) MS technikát alkalmaztunk.

Kinetikai mérések

A fémkomplexek katalitikus aktivitásának tanulmányozása *foszfátészter hidrolízis*, *pirokatechin oxidációs* és *szuperoxid dizmutációs* reakciókban való alkalmazáson keresztül történt. A kinetikai méréseket pufferelt oldatokban, 25 °C-on, 0.1 M ionerősség mellett végeztük. A reakciók előrehaladtát minden esetben spektrofotometriás módszerrel követtük, a pszeudoelsőrendű sebességi együtthatók (k_{obs}) meghatározása a kezdeti sebességek módszerének megfelelően történt. Az indokolt esetekben az autohidrolízis és autooxidáció mértékét figyelembe vettük. A pirokatechin oxidáz aktivitás jellemzésére használt kinetikai paramétereket (k_{cat} és K_M) a Michaelis-Menten egyenlet felhasználásával, nemlineáris paraméterbecsléssel számítottuk ki.

IV. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. A C_3 szimmetriájú, szabad N-terminális hisztidin aminosavakkal funkcionizált tren3his ligandum (L^1) és fémkomplexeinek oldategyensúlyi és szerkezetvizsgálata [1-3]

1.1. Mind Cu^{2+} , mind Zn^{2+} ionok jelenlétében 1:1 és 3:2 fém-ligandum arányú komplexek képződése volt kimutatható; ezen komplexek jelenlétét MALDI-TOF MS módszerrel is igazoltuk. Fiziológias pH-tartományban a *bisz-hisztamin* típusú koordináció $\{2N_{im}, 2\alpha NH_2\}$ a meghatározó mindkét fémion ekvatoriális síkjában. Az ezzel a koordinációs móddal rendelkező MHL^1 komplexek pK értékei lecsökkentek a szabad ligandum deprotonálódási állandóihoz képest, amiből, a spektrális változásokkal összhangban, a harmadik funkcionizált „láb” axiális koordinációjára lehet következtetni.

1.2. Lúgos pH-tartományban a két fémion jelenlétében eltérő folyamatok játszódnak le. Réz(II) ionok jelenlétében a bisz-hisztamin típusú CuL^1 komplex protonvesztése az amidnitrogének, s feltételezhetően a tercier aminocsoport koordinációjához vezet. Az így kialakuló CuH_2L^1 komplex különleges CD spektruma a prion protein „octarepeat” doménjének modellpeptid komplexeinek spektrumához mutat hasonlóságot [1]. Zn^{2+}

ionok jelenlétében magasabb pH-n a fémion részleges hidrolízise megy végbe, vegyes hidroxokomplexek ($\text{ZnL}^1(\text{OH})$ és $\text{ZnL}^1(\text{OH})_2$) képződése közben.

1.3. Fémfelesleg jelenlétében a két ligandum „láb” által kialakított, nagy stabilitású *bisz*-hisztamin-szerű kötőmód a monokomplex-egységek dimerizációjához vezet egy harmadik fémion megkötése közben. Az így képződő 3:2 fém-ligandum arányú komplexek fémionjainak koordinációs környezete nagyfokú analógiát mutat a monokomplexekével. A folyamat Zn^{2+} ionok jelenlétében már 1:1 fém-ligandum aránynál is jelentős, a $\text{Zn}_3\text{H}_4\text{L}_2^1$ komplex ekvimoláris oldatban domináns mennyiségben képződik pH 10-en. Az ehhez a pH-hoz tartozó ^1H NMR spektrumok lassú cseresebességű komplexekhez tartozó, számos különböző kémiai környezetű imidazolproton jelenlétét mutatták. További diffúziós mérések megerősítették, hogy a jelsokaság különböző hidrodinamikai sugarú, $\text{Zn}_{3n}\text{H}_x\text{L}_{2n}^1$ összetételű komplex-aggregátumokhoz rendelhető [3].

2. A C_3 szimmetriájú, szabad C-terminális hisztidin aminosavakkal funkcionizált nta3his ligandum (L^2) és fémkomplexeinek oldategyensúlyi és szerkezetvizsgálata [1-2]

2.1. A C-terminális hisztidineket tartalmazó nta3his ligandum jelentősen eltérő koordinációs sajátosságokat mutat Cu^{2+} és Zn^{2+} ionok jelenlétében. A réz(II)- L^2 rendszerben 1:1 és 2:1 fém-ligandum arányú komplexek képződése volt kimutatható. A spektroszkópiás eredmények mind összhangban állnak egy nagy stabilitású, réz(II)-Gly-His szerű, $\{\text{N}_{\text{tert}}, \text{N}, \text{N}_{\text{im}}, \text{O}\}$ típusú koordinációval, mely ekvimoláris oldatban pH 4-10 tartományban domináns. Ez a szerkezet csak pH 10 felett alakul tovább, s egy érdekes, ötös koordinációs számú CuH_2L^2 komplex képződik, mely átmenetet képez a trigonális bipiramisos és a négyzetes piramisos geometria között.

Mivel a Gly-His-szerű kötőmód csak egyetlen hisztidin-láb és a központi N_{tert} részvételével alakul ki, fémfelesleg esetében a másik két „láb” egy további fémion megkötésére képes; ennek koordinációjában a savas

tartományban az imidazol és karboxilát csoportok, míg lúgosabb pH-n az amidnitrogének is részt vesznek.

2.2. Zn^{2+} ionok jelenléte pH 6 és 9 között fehér csapadék kialakulását idézi elő, már ~ 1 mM-os ligandumkoncentráció esetében is. A csapadékképződésnek megfelelő pH túl alacsony ahhoz, hogy a fémion teljes hidrolízisének ($\text{Zn}(\text{OH})_2$ csapadék) tulajdonítsuk; ráadásul a pH-függő ^1H NMR spektrumok a ligandumjelek intenzitásának csökkenését mutatták, megerősítvén, hogy alacsony oldhatóságú Zn^{2+} -ligandum komplex(ek) képződéséről van szó. Bár ligandumfeleslegnél ($\text{Zn}^{2+}\text{-L}^2 = 1:3,5$) a csapadékképződés visszaszorítható volt, sem a potenciometriás titrálások kiértékeléséhez, sem az ^1H NMR spektrumok magyarázatához nem volt szükség *bisz*-komplexek figyelembevételére. A stabilitási állandók alapján modellezett, 1:1 fém-ligandum arányú eloszlás alapján a csapadékképződést a ZnL^2 komplex kialakulásához rendeltük.

2.3. A pH 7.8 és 9.5-ön felvett, Zn^{2+} -függő ^1H NMR spektrumok arra utalnak, hogy a semleges-közeli pH tartományban egy közepes ligandumcsere-sebességű komplex van jelen az oldatban, míg bázikus oldatban a ligandumcsere lelassulása volt megfigyelhető, éles, különböző kémiai környezetű imidazolproton jelek megjelenésével párhuzamosan. Mivel a Gly-His dipeptidnél a $\{\text{N}_{\text{im}}, \text{N}^-, \text{NH}_2\}$ koordináció cink(II) ionok jelenlétében is kialakul, a réz(II) komplexeknél tapasztalt Gly-His- L^2 analógia valószínűvé teszi az amidkoordinált ZnH_1L^2 komplex képződését, ez magyarázza a ligandumcsere-sebesség jelentős csökkenését is a lúgos tartományban. Ezek alapján a csapadékképző ZnL^2 komplex feltehetően még csak imidazol/ COO^- csoportok által koordinált, mely valamilyen módon, talán oligo-/polimerizációs folyamatok révén, az oldhatóság drámai csökkenéséhez vezet.

3. Az aszimmetrikusan funkcionizált, C-terminálisan szabad és védett hisztidint tartalmazó nta1his és nta1his- NH_2 ligandumok és fémkomplexeinek oldategyensúlyi vizsgálata

3.1. Az egy lábon hisztidinnel funkcionizált ligandumok esetében jórészt csak pH potenciometriás méréseket tudtunk végezni, mivel mindkét vegyület instabilnak mutatkozott, és még gondos, alacsony hőmérsékleten való tárolás mellett is degradáció lépett fel a mintákban. A frissen készített oldatok oldategyensúlyi vizsgálata mindkét ligandum esetében három deprotonálódási folyamatot mutatott ki, mely az imidazólium, a tercier ammónium és egy karboxil csoporthoz volt rendelhető. A legsavasabb karboxilcsoportok protonálódása nem volt detektálható, feltehetően csak pH 2 alatt játszódna le.

3.2. A ligandumok mindkét vizsgált fémion jelenlétében hasonló speciációt mutatnak. A domináns koordinációs mód az L^2 ligandumnál tapasztaltakhoz hasonlóan a nagy stabilitású Gly-His típusú $\{N_{im}, N^-, N_{tert}\}$ koordináció, a $CuH_{1.1}L$ részecske egyeduralkodó a pH 3-10 tartományban. A megfelelő cink(II)komplex két pH egységgel magasabban képződik, ami megfelel a Cu^{2+} amidnitrogén-koordináció felé mutatott nagyobb affinitásának.

4. Az aszimmetrikusan funkcionizált, N-terminális hisztidint tartalmazó tren2his ligandum (L^3) és fémkomplexeinek oldategyensúlyi és szerkezetvizsgálata [3-4]

4.1. Mind Cu^{2+} , mind Zn^{2+} ionok jelenlétében egy- és kétmagvú fémkomplexek képződését figyeltük meg, s mutattuk ki tömegspektrometriásan. 1:1 fém-ligandum aránynál a semleges pH-tartományig a *bisz*-hisztamin típusú koordináció a meghatározó kötődésmód. Magasabb pH-n, a tren3his ligandumhoz hasonlóan, Cu^{2+} ionok jelenlétében amid- és tercier N-koordinált részecskék, míg Zn^{2+} ionokkal vegyes hidroxokomplexek képződnek [3,4].

4.2. Fémfeleslegnél pH 4 felett kétmagvú réz(II) komplexek képződnek, melyek közül a $Cu_2H_{1.1}L^3$ részecske 4 egységnyi pH-tartományban domináns [4]. A kétmagvú komplexek létrejöttét két jól elkülönülő fémkötő fémkötő hely jelenléte teszi lehetővé: a *bisz*-hisztamin-szerű kötőhely mellett a tripodális alap által szolgáltatott primer NH_2 , a tercier aminocsoport és két

amidnitrogén donor-szett szolgál fémkötő helyként. Az így létrejövő amidkoordinált cink(II) komplexek ligandumcsere-sebessége az NMR időskálán lassú; a spektrumok egy érdekes dimerizációs folyamatra engedtek következtetni, melyben az imidazolgyűrű hidligandumként funkcionál [3].

5. Az aszimmetrikusan funkcionizált, N-terminális hisztidint tartalmazó trenlhis ligandum (L^4) és fémkomplexeinek oldategyensúlyi és szerkezetvizsgálata

5.1. A ligandum mindkét vizsgált fémionnal csak 1:1 fém-ligandum arányú komplexeket képez. Cu^{2+} ionok jelenlétében a $CuHL^4$ és a CuH_1L^4 komplexek dominálnak. Ez utóbbi részecske a tren fémkomplexeihez hasonlóan ötös koordinációjú, ám a peptid típusú funkcionizálás miatt erősen torzult geometriájú. Zn^{2+} ionok jelenlétében a megfelelő ZnH_1L^4 komplex egyeduralkodó pH 10.5-ig; a részecske NMR spektruma a CH_2 csoportok mágneses inekvivalenciája és a lassú ligandumcsere-sebesség miatt meglepően bonyolult. Mindkét fémion MH_1L^4 komplexeinek koordinációs szféráját egy axiálisan koordinálódó hisztidin-nitrogén donoratom egészíti ki [3,4].

6. A vizsgált ligandumok réz(II) komplexeinek pirokatechin oxidáz utánzó vizsgálata [1,4]

6.1. A 3,5-di-*terc*-butil pirokatechin (H_2DTBC) oxidációjában tesztelt fémkomplexek közül a réz(II)- L^1 3:2 rendszerben, valamint a réz(II)- L^2 és réz(II)- L^3 2:1 rendszereiben tapasztaltunk jelentős katalitikus aktivitást. Részletes kinetikai vizsgálatokban követtük a pH, szubsztrát-, komplex- és oxigénkoncentráció hatását a reakciósebességekre. Szubsztrátfüggő méréseink minden esetben az enzimek viselkedéséhez hasonló telítési kinetikát mutattak, lehetővé téve a Michaelis-Menten enzimkinetikai modell alkalmazását. Az összes vizsgált rendszer esetében a komplex és az oxigén részrendje a reakciósebességben egy.

- 6.2. A réz(II)- L^1 és réz(II)- L^2 rendszerek részletes mechanisztikus vizsgálata kiderítette, hogy a katalitikus oxidáció két különféle úton zajlik. A nem oxidálódó 4-nitropirokatechinrel végzett szubsztrátkötési mérések alapján a réz(II)- L^1 3:2 rendszerben a három fémion jelenléte ellenére csak egyetlen szubsztrát molekula kötődik meg. További inert H_2DTBC -kötési mérések és ESR spektroszkópiás vizsgálatok megerősítették, hogy a reakció egy gyökös (szemikinin) intermediéren keresztül történik, hasonlóan más egymagvú réz(II) tartalmú modellkomplexekhez. Mindezzel szemben, a réz(II)- L^2 2:1 rendszer az enzimatisz úthoz hasonlóan, kölcsönható réz(II) centrumok részvételével végzi a H_2DTBC oxidációját.
- 6.3. A szintén kétmagvú, katalitikusan aktív réz(II)- L^3 komplexekkel kapcsolatos szubsztrátkötési mérések különösen magas ($K_M \sim 10^{-5}$ M nagyságrendű) H_2DTBC megkötési képességről számoltak be. Ennek eredményeképpen a rendszer katalitikus hatékonysága (k_{cat}/K_M) kiugróan magas, megelőzve az eddig közölt legnagyobb k_{cat} értékkel rendelkező réztartalmú modellkomplex megfelelő értékét.
- 6.4. Összehasonlítottuk a kutatócsoportban vizsgált lineáris és tripodális peptidok fémkomplexeinek pirokatechin oxidáz utánzó sajátságát. Általánosan megállapítható, hogy a pirokatechin oxidáz utánzó réz(II)-peptid komplexekben a koordinált amidnitrogén kiegészítő sav-bázis katalitikus csoportként funkcionál, mely az -OH protonok elvonása révén elősegíti a szubsztrát koordinációját [5]. Az eredmények alapján elmondható, hogy a tripodális állványzat előnyös hatással van a komplexek szubsztrátkötő képességére, és így a katalitikus hatékonyságra. A tripodális szerkezet elősegíti a többmagvú fémkomplexek kialakulását, amivel a kételektronos oxidációs mechanizmus révén előnyösebb katalitikus tulajdonságok érhetők el.

7. A vizsgált ligandumok réz(II) komplexeinek szuperoxid dizmutáz utánzó vizsgálata [4]

7.1. A módosított McCord-Fridovich-féle indirekt tesztreakcióban alkalmazott komplexek mindegyike, az egyetlen réz(II)- L^4 rendszer kivételével, jelentős szuperoxid dizmutáz (SOD) hatással rendelkezik, mind meghaladva a szabad réz(II) SOD-utánzó képességét. IC_{50} értékük közel áll más, lineáris, hisztidintartalmú peptidek réz(II) komplexeinél mért értékekhez, bár mindezen értékek közel két nagyságrenddel elmaradnak a natív Cu,Zn-SOD enzim teljesítőképességétől.

V. TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

Magyar Tudományos Művek Tára (MTMT) azonosító: 10040545

Az értekezés alapját képező tudományos közlemények: **ΣIF: 6,183**

- [1] **Á. Dancs**, N. May, K. Selmeczi, Zs. Darula, A. Szorcsik, F. Matyuska, T. Páli, T. Gajda: *Tuning the coordination properties of multi-histidine peptides by using a tripodal scaffold: solution chemical study and catechol oxidase mimicking* New J. Chem., **2017**, *41*, 808-823. IF: 3,277
- [2] Gajda T., Szorcsik A., **Dancs Á.**, Matyuska F.: *Polidentát tripodális ligandumok biomimetikus fémkomplexei* Magyar Kémiai Folyóirat, **2017**, *123* (2), 94-100. IF: -
- [3] **Á. Dancs**, K. Selmeczi, I. Bányaí, Zs. Darula, T. Gajda: *Increasing the histidine 'density' in tripodal peptides by gradual N-functionalization of tris(2-aminoethyl)amine (tren) with L-histidyl units: The effect on zinc(II) complexes* Inorg. Chim. Acta, **2017**, *in press* (DOI: 10.1016/j.ica.2017.06.049) IF: 2,002
- [4] **Á. Dancs**, K. Selmeczi, N. May, T. Gajda: *On the copper(II) binding of asymmetrically functionalized tripodal peptides: solution equilibrium, structure, and enzyme mimicking* New J. Chem., *közlésre benyújtva* (IF: 3,269)
- [5] **Á. Dancs**, K. Selmeczi, D. Árus, D. Szunyogh, T. Gajda: *Catechol oxidase and SOD mimicking by copper(II) complexes of multihistidine peptides* Int. J. Pept. Res., *elfogadott kézirat* IF: 0,904

- [6] D. Árus, N. V. Nagy, **Á. Dancs**, A. Jancsó, R. Berkecz, T. Gajda: *A minimalist chemical model of matrix metalloproteinases — Can small peptides mimic the more rigid metal binding sites of proteins?*
J. Inorg. Biochem., **2013**, 126, 61-69. IF: 3,197
- [7] D. Árus, **Á. Dancs**, N. V. Nagy, T. Gajda: *A comparative study on the possible zinc binding sites of the human ZnT3 zinc transporter protein*
Dalton Trans., **2013**, 42, 12031-12040. IF: 3,806
- [8] F. Matyuska, A. Szorcsik, N. V. May, **Á. Dancs**, É. Kováts, A. Bényei, T. Gajda: *Tailoring the local environment around metal ions: a solution chemical and structural study of some multidentate tripodal ligands*
Dalton Trans., **2017**, 46, 8626-8642. IF: 4,029

ΣΣIF: 17,215**Nemzetközi tudományos konferencia részvételek:**

- (1) D. Árus, **Á. Dancs**, T. Gajda, N. V. Nagy: *A comparative study on the possible metal-binding sites of the human ZnT3 zinc-transporter protein - metal-binding properties of peptides modelling human ZnT3*
4th European Conference on Chemistry for Life Sciences (ECCLS)
2011.08.31-09.03. Budapest, Magyarország – poszter prezentáció
- (2) T. Gajda, D. Árus, A. Kolozsi, Z. Paksi, **Á. Dancs**: *Enzyme mimicking by metallopeptides - minimalist artificial metalloenzymes*
4th European Conference on Chemistry for Life Sciences (ECCLS)
2011.08.31-09.03. Budapest, Magyarország – előadás
- (3) D. Árus, **Á. Dancs**, T. Gajda, N. V. Nagy: *On the possible metal binding sites of human ZnT3 zinc transporter protein*
International Conference for Young Chemists (ICYC)
2012.04.08-10. Amman, Jordánia – előadás
- (4) **Á. Dancs**, N. V. Nagy, Zs. Darula, I. Bányai, T. Gajda: *Synthesis and characterisation of the metal-binding properties of a tripodal peptide 'prototype'*
12th European Biological Inorganic Chemistry Conference (EuroBIC)
2014.08.24-28. Zürich, Svájc – poszter prezentáció
- (5) **Á. Dancs**, K. Selmeczi, Zs. Darula, B. Henry, T. Gajda: *Structure and catecholase activity of trinuclear copper(II) species of a tripodal peptide 'prototype'*
DocSciLor 2015
2015.06.04. Nancy, Franciaország – poszter prezentáció

- (6) T. Gajda, Á. Dancs, F. Matyuska, A. Szorcsik, P. Borsoss, V. Dokonpil, A. Traj: *Metal ion complexes of some tren- and tach-based tripodal ligands*
International Symposium On Metal Complexes (ISMEC)
2015.06.24-28. Wrocław, Lengyelország – előadás
- (7) Á. Dancs, K. Selmeczi, N. V. May, Zs. Darula, T. Gajda: *Tuning the coordination properties of multi-histidine peptides by using a tripodal scaffold*
13th European Biological Inorganic Chemistry Conference (EuroBIC)
2016.08.28-09.01. Budapest, Magyarország – előadás
- (8) Á. Dancs, F. Matyuska, A. Szorcsik, T. Gajda: *Tuning the metal binding properties by derivatization of tripodal platforms*
13th European Biological Inorganic Chemistry Conference (EuroBIC)
2016.08.28-09.01. Budapest, Magyarország – előadás
- (9) Á. Dancs, K. Selmeczi, T. Gajda: *Coordination chemistry of histidine containing tripodal peptides – A comparative study on Zn(II) complex formation*
Journées de Chimie de Coordination (JCC)
2017.01.26-27. Grenoble, Franciaország – poszter prezentáció
- (10) F. Matyuska, A. Szorcsik, N. V. May, Á. Dancs, É. Kováts, A. Bényei, T. Gajda: *Transition metal complexes of mono- and trisubstituted tren-derivatives*
XXVI. International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry (ICCBIC)
2017.06.04-09. Smolenice, Szlovákia – előadás
- (11) Á. Dancs, K. Selmeczi, T. Gajda: *L'effet de la plateforme tripode sur la coordination de Cu(II) par ligands peptidiques*
FrenchBIC 2017
2017.06.06-07. Toulouse, Franciaország – előadás
- (12) Á. Dancs, K. Selmeczi, T. Gajda: *Redox enzyme mimicking by copper(II) complexes of tripodal peptide ligands*
14th International Conference on Applied Bioinorganic Chemistry (ISABC)
2017.06.07-10. Toulouse, Franciaország – poszter prezentáció
- (13) Á. Dancs, K. Selmeczi, T. Gajda: *Redox enzyme mimicking by copper(II) complexes of tripodal peptide ligands*
DocSciLor 2017
2017.06.15. Nancy, Franciaország – poszter prezentáció

Hazai tudományos konferencia részvételek:

- (14) Dancs Á., Árus D., Gajda T.: *A humán ZnT3 egyik fémkötő szekvenciájának vizsgálata*
XXXIV. Kémiai Előadói Napok (KEN)
2011.11.02-04. Szeged – előadás

- (15) Gajda T., **Dancs Á.**, Árus D.: *A humán ZnT3 cink-tanszporter fehérje lehetséges fémkötő helyeinek összehasonlító vizsgálata*
46. Komplexkémiái kollokvium
2012.05.21-23. Mátrafüred – előadás
- (16) **Dancs Á.**, Árus D., Gajda T.: *A humán ZnT3 fehérje lehetséges fémkötő helyeinek azonosítása*
XXXV. Kémiai Előadói Napok (KEN)
2012.10.29-30. Szeged – előadás
- (17) **Dancs Á.**, Gajda T.: *Egy tripodális peptidszármazék előállítása és fémkötő sajátosságainak vizsgálata*
47. Komplexkémiái kollokvium
2013.05.29-31. Mátraháza – előadás
- (18) **Dancs Á.**, Nagy N. V., Árus D., Gajda T.: *A tripodális peptidek egy „prototípusának” előállítása és fémkötő sajátosságainak vizsgálata*
XXXVI. Kémiai Előadói Napok (KEN)
2013.10.28-30. Szeged – előadás
- (19) **Dancs Á.**, Borsoss P., May N. V., Gajda T.: *Hisztidint tartalmazó tripodális pszeudopeptidek fémkomplexei*
49. Komplexkémiái Kollokvium
2015.05.26-28. Siófok – előadás
- (20) **Dancs Á.**, Selmeczi K., Gajda T.: *Egy tripodális pszeudopeptid réz(II)komplexeinek egyensúlyi, szerkezet- és enzimutázó vizsgálata*
Innováció a Természettudományban - Doktorandusz konferencia
2015.09.26. Szeged – előadás
- (21) **Dancs Á.**, K. Selmeczi, Gajda T.: *Két hisztidintartalmú tripodális peptid összehasonlítása: egyensúly, szerkezet, pirokatechin oxidáz aktivitás*
50. Komplexkémiái Kollokvium
2016.05.30-06.01. Balatonvilágos – előadás

Társszerzői lemondó nyilatkozat

Alulírott nyilatkozom, hogy Dancs Ágnes „*New peptide type tripodal ligands and their metal complexes: Synthesis, thermodynamic and structural study, application in catalytic function*” (magyarul „Új peptid típusú tripodális ligandumok és fémkomplexeik: Szintézis, oldategyensúly és szerkezetvizsgálat, katalitikus alkalmazások”) című Ph. D. értekezését ismerem, a tézisekben foglalt tudományos eredményeket tudományos fokozat megszerzéséhez nem használtam fel, s tudomásul veszem, hogy azokat ilyen célból a jövőben sem használhatom fel. Kijelentem, hogy a tézisekben és az értekezésben szereplő és a közösen publikált eredményekben Dancs Ágnes szerepe meghatározó fontosságú volt.



Dr. Selmeczi Katalin



Dr. May Nóra Veronika



Dr. Szorcsik Attila



Matyuska Ferenc



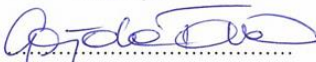
Dr. Páli Tibor



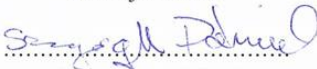
Dr. Darula Zsuzsanna



Dr. Bányai István



Dr. Gajda Tamás



Dr. Szunyogh Dániel Mihály